

Aus dem Institut für Physiologie und Kardiologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. E. Wetterer

Vergleichende Untersuchung
über das viskoelastische Verhalten der
Aorta abdominalis
normotoner und spontan hypertoner Ratten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gunther Försterling
aus Nürnberg

1977 № 3 43

Aus dem Institut für Physiologie und Kardiologie
der Universität Erlangen-Nürnberg

Vorstand: Professor Dr. E. Wetterer

**Vergleichende Untersuchung
über das viskoelastische Verhalten der
Aorta abdominalis
normotoner und spontan hypertoner Ratten**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gunther Försterling
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. E. Wetterer

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Oktober 1977

Gliederung

	<u>Seiten</u>
1. Einleitung	2
2. Methodik	3
3. Theorie	6
4. Ergebnisse	8
5. Diskussion	11
6. Zusammenfassung	15
7. Abbildungen	16
8. Literatur	22

1. Einleitung

Die elastischen Eigenschaften von Arterien werden durch die Anteile an kollagenem und elastischem Gewebe und an glatter Muskulatur sowie durch deren Anordnung bestimmt. Bei kleinen Arterien und Arteriolen hängt der tangentielle Elastizitätsmodul weitgehend vom viskoelastischen Verhalten der glatten Muskulatur ab, der ein besonders großer Anteil an der Gefäßwand zukommt.

In einer Untersuchung von Busse et al. (1976) wurde das viskoelastische Verhalten der muskelreichen Rattenschwanzarterie beschrieben, wobei spontan hypertone Ratten (SHR) mit normotonen Kontroll-Ratten (NCR) verglichen und der Einfluß von Noradrenalin und von Papaverin auf die Gefäßmuskulatur beider Gruppen untersucht wurde. Die wesentlichen Unterschiede im elastischen Verhalten der Schwanzarterien beider Rattenkollektive zeigten sich unter Papaverineinwirkung: bei SHR kleinere Gefäßdurchmesser und kleinere tangentielle Elastizitätsmoduln als bei NCR. Daher liegt das Hauptgewicht der vorliegenden Untersuchung über die Viskoelastizität der Bauchaorten von NCR und SHR auf dem Verhalten unter Papaverineinwirkung. Es soll geprüft werden, ob die früher an der Schwanzarterie gefundenen Unterschiede und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen auch für die Bauchaorta zutreffen.

2. Methodik

Für die Experimente wurden 10-12 Monate alte männliche normotone Sprague-Dawley-Ratten (NCR) und 10-12 Monate alte männliche spontan hypertone Ratten (SHR / Okamoto-Stamm) verwendet. Das Körpergewicht der Tiere beider Kollektive betrug 300 bzw. 400 g. In Nembutalnarkose (100 mg/kg Körpergewicht, i.p.) erfolgte die Eröffnung der Bauchhöhle. Nach Freipräparation der Aorta abdominalis wurde unter dem Operationsmikroskop ein 5-6 mm langes, seitenastfreies Stück, caudal vom Abgang der beiden Nierenarterien, in situ mit einem wasserfesten Filzschreiber markiert. Länge und Außendurchmesser dieses Segments wurden mit einem Meßokular bestimmt. Anschließend wurde das Arterienstück exzidiert, blutleer gespült, an beiden Enden kanüliert und in die in Abb. 1 angegebene Versuchsanordnung gebracht. Bei dieser Meßanordnung stand das Innere des Aortensegmentes über eine Kanüle mit einer Plexiglaskammer in Verbindung. An das andere Ende des Aortensegmentes war ein Statham-Manometer (P 23 Gb) angeschlossen. Gefäßinneres, Kammer und Manometerdom waren luftblasenfrei mit Tyrodelösung gefüllt, die zuvor sorgfältig entgast worden war. Zusammensetzung der Tyrodelösung (mmol/l): Na^+ 144,0 , K^+ 4,0 , Ca^{++} 1,6 , Mg^{++} 1,0 , Cl^- 140,9 , HCO_3^- 11,9 , H_2PO_4^- 0,36 , Glucose 5,6. pH der Lösung: 7,4. Als Badflüssigkeit diente ebenfalls Tyrodelösung, deren Temperatur auf 37°C gehalten und die mit Carbogen (95% O_2 , 5% CO_2) durchperlt wurde.

Nachdem unter mikroskopischer Kontrolle das zwischen den beiden Kanülenenden aufgespannte Arterienstück auf die in situ gemessene und markierte Länge vorgedehnt war, erfolgte zuerst eine mehrmalige mikroskopische Bestimmung der quasistatischen Druck-Radius-Beziehung. Der Mitteldruck in dem Aortensegment wurde dabei mit Hilfe einer Spritze eingestellt, die über einen Hahn mit der Plexiglaskammer und im Nebenschluß mit einem Hg-Manometer verbunden war. Mit dieser Spritze wurde der Druck in dem Aortenstück auf 5, 20, 40, 60 180 mm Hg gebracht. Auf jeder Stufe wurde der Druck 20-30 sec belassen, bis die Ablesung des Arterienaußendurchmessers mit dem Meßokular erfolgte. Anschließend wurde der Druck in gleicher Weise wieder gesenkt. Dieser Vorgang wurde mehrmals bis zur Ausbildung einer stabilen Hysteresisschleife wiederholt. Bei diesen Versuchen war der Bad-

lösung Papaverin in einer Konzentration von 10^{-2} g/l zugefügt. Im Anschluß daran wurde bei einigen Präparaten die Badlösung durch Tyrodelösung ausgetauscht, die 0,01 % KCN enthielt. Hiermit wurde eine Vergiftung der glatten Gefäßmuskulatur erzielt, die eine vollständige Erschlaffung bewirkte und somit einen Vergleich mit der Wirksamkeit des Papaverins erlaubte. - Bei einigen Präparaten wurden quasistatische Druck-Radius-Kurven zunächst unter Noradrenalin (10^{-3} g/l) gewonnen; hiernach erfolgte dann ein Austausch der Badlösungen und die Gewinnung weiterer quasistatischer Druck-Radius-Kurven unter Papaverin (10^{-2} g/l).

Die Untersuchung der dynamisch-elastischen Eigenschaften des Bauch-aortensegments wurde unter Papaverin (10^{-2} g/l) in der folgenden Weise vorgenommen. In der Plexiglaskammer wurden mit einem Metallbalg sinusförmige Volumenverschiebungen erzeugt. Die rhythmischen Balgbewegungen lieferte ein von einem Elektromotor betriebener Exzenter über eine Hebelmechanik und einen Stößel, der mit der Deckplatte des Balgs verbunden war. Der Stößel war außerdem mit einem gegeninduktiven Weggeber verbunden, der ein der Auslenkung des Metallbalgs proportionales Signal lieferte. Die Eichung in Volumeinheiten wurde mit einer Mikroliterspritze vorgenommen, die soweit in das obere Anschlußstück der Plexiglaskammer eingeführt wurde (siehe Abb. 2), bis die Tyrodelösung in den Mittelteil der Spritzenskala gestiegen war. Bei sehr langsamer Balgbewegung (Frequenz niedriger als 0,01 Hz) wurde die Höhe des Meniskus der Flüssigkeitssäule jeweils bei Durchlaufen des oberen und unteren Totpunktes an der Spritzenskala abgelesen. Für jede Eichung wurde eine Serie von mindestens 10 Hübten notiert und gemittelt. Die Volumverschiebung (ΔV) betrug durchschnittlich etwa 10% des Innenvolumens des Aortensegments.

Für die dynamische Untersuchung des Aortensegments wurde der Mitteldruck auf die Stufen 50, 75, 100, 125 und 150 mm Hg eingestellt. Auf jeder dieser Druckstufen wurden über den Metallbalg in der Kammer sinusförmige Volumenschwankungen der Amplitude $\Delta V/2$ im Frequenzbereich von 0,03 bis 20 Hz erzeugt. Die Druck- und Volumensignale wurden verstärkt und mit schnellschwingenden Spiegelgalvanometern auf lichtempfindlichem Papier aufgezeichnet. Nach Abschluß der dynamischen Untersuchung wurde nochmals die quasistatische Druck-Radius-Beziehung ermittelt, um etwaige

Änderungen des elastischen Verhaltens zu erfassen, die während der dynamischen Beanspruchung hätten auftreten können.

Die zur Berechnung des tangentialen Elastizitätsmoduls erforderlichen Größen (siehe Abschnitt "Theorie") wurden wie folgt bestimmt. Für jede mittels der Spritze eingestellte Druckstufe p wurden auf dem Fotopapier des Lichtschreibers drei Eichwerte aufgezeichnet, nämlich für p sowie für $p + 10$ mm Hg und $p - 10$ mm Hg. Anhand dieser Eichwerte konnten die während des Versuchs sich ergebenden Druckwerte (Mitteldruck p und Druckamplitude Δp) aus den vom Statham-Manometer aufgezeichneten Kurven ermittelt werden. Der mittlere Innenradius (r_i) des Gefäßes konnte nicht mikroskopisch bestimmt werden, da die Gefäßwand nicht genügend transparent war. Daher wurde ein indirektes Verfahren benutzt, das auf der Konstanz des Wandvolumens beruht. Diese ist bei längsvorgedehnten Gefäßen gleichbedeutend mit der Konstanz des Wandquerschnitts. Am kanülierten Teil des Aortensegments wurde der Außendurchmesser bestimmt; der zugehörige Innendurchmesser wurde dem Außendurchmesser der Kanüle gleichgesetzt. Aus dem Außen- und Innendurchmesser des kanülierten Teils des Aortensegments wurde dann der Wandquerschnitt berechnet. Mittels des letzteren ließ sich am freien Teil des Aortensegments für jeden gemessenen Außendurchmesser der zugehörige Innendurchmesser berechnen.

Die Amplitude (Δr_i) der sinusförmigen Schwankungen des Innenradius ergab sich rechnerisch aus der vom Balg erzeugten Volumenamplitude, dem mittleren Innenradius (r_i) und der Länge des Aortensegments.

Der Phasenwinkel (φ) zwischen den sinusförmigen Schwankungen des Drucks und des Innenradius wurde direkt den vom Lichtschreiber aufgezeichneten Kurven des Drucks und der Balgbewegung entnommen.

3. Theorie

Zur Berechnung des tangentialen Elastizitätsmoduls E_t wurde die von Bauer und Pasch (1971) angegebene Formel in leicht veränderter Schreibweise (Busse et al. (1976)) benutzt:

$$E_t = \frac{2r_a^2 \cdot r_i}{(r_a^2 + r_i^2) \cdot h} \cdot (1 - \mu^2) \cdot (p + r_i \frac{dp}{dr_i}) \quad (1)$$

$$= A(p + r_i \frac{dp}{dr_i})$$

Hierin bedeuten r_a bzw. r_i den Außen- bzw. Innenradius, h die Wanddicke, μ die Poissonsche Querkontraktionszahl ($= 0,5$); dp bzw. dr_i sind differentielle Änderungen des Drucks bzw. des Innenradius.

Erzeugt man in der Arterie mittels einer Pumpe periodische sinusförmige Volumenschwankungen der Kreisfrequenz ω , so ergeben sich periodische Schwankungen des Drucks und des Radius als Funktionen der Zeit. Ihre Amplituden sind Δp und Δr_i . Der Druck eilt dem Radius um den Phasenwinkel φ voraus, der also immer positiv ist. Nach RANKE (1934) kann man den komplexen ("scheinbaren") Elastizitätsmodul zerlegen in einen Realteil und einen Imaginärteil. Von HARDUNG (1952), BERGEL (1961) und späteren Autoren wurde der Realteil als "dynamischer" Modul E_d und der Imaginärteil als "Verlustmodul" $\omega \eta_w$ bezeichnet, worin η_w den Koeffizienten der inneren Wandreibung darstellt. Diese beiden Größen ergeben sich aus Gl.(1) folgendermaßen:

$$E_d = A(p + r_i \frac{\Delta p}{\Delta r_i} \cdot \cos \varphi) \quad (2)$$

$$\omega \eta_w = A \cdot r_i \frac{\Delta p}{\Delta r_i} \cdot \sin \varphi \quad (3)$$

Hierin sind p , r_a und r_i die jeweiligen Mittelwerte von Druck, Außenradius und Innenradius.

In allen Berechnungen dieser Art stellt die tangentielle Wandspannung ζ_t eine fundamentale Größe dar, die von FRANK (1906, 1920) in die Hämodynamik eingeführt wurde. Sie läßt sich folgendermaßen berechnen:

$$\zeta_t = \frac{p \cdot r_i}{h} \quad (4)$$

4. Ergebnisse

Die in situ während der Narkose bestimmten Außenradien der Aortensegmente von NCR und SHR wichen kaum nennenswert voneinander ab. Sie betrugen bei NCR im Mittel $520\mu\text{m}$ ($n=6$), bei SHR im Mittel $530\mu\text{m}$ ($n=8$). Diesen Außenradien liegt bei NCR ein mittlerer Blutdruck von 90-100 mm Hg und bei SHR ein solcher von 120-130 mm Hg zugrunde. Die Wandstärken (Mittelwerte), in vitro an der Kanüle bestimmt, betrugen bei SHR $129\mu\text{m}$ und bei NCR $115\mu\text{m}$.

In einigen Fällen wurde nach Eröffnung der Bauchhöhle noch in vivo et in situ Noradrenalin unmittelbar auf die abdominale Aorta aufgetropft. Zuerst wurde eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-2}$ g/l, dann eine 50fach höher konzentrierte Lösung verwendet. Die erstgenannte Konzentration bewirkte eine nur geringfügige Verengung der Aorta, die letztgenannte eine Erweiterung um etwa 10%.

Die histologische Untersuchung mehrerer Schnitte aus beiden Kollektiven zeigte folgendes (siehe Abb. 3): In der H.-E.-Färbung konnten keine lichtmikroskopisch wahrnehmbaren Unterschiede zwischen NCR und SHR festgestellt werden. Insbesondere fanden sich bei SHR keine Hinweise auf eine pathologische Veränderung der Tunica intima, eine Verdickung der Tunica media oder eine Hypertrophie der Muscularis. Die spezifische Anfärbung der elastischen Wandelemente (Elasticafärbung) ließ ebenfalls keine sichtbaren Veränderungen bei SHR im Vergleich zu NCR hervortreten.

Abb. 4 gibt ein Beispiel für die quasistatische Druck-Radius-Beziehung je einer Bauchaorta von NCR und SHR unter Papaverineinwirkung, also bei sehr weitgehend vermindertem oder ganz aufgehobenem Tonus der glatten Gefäßmuskulatur. Die Kurven zeigen die in der Literatur vielfach beschriebenen Eigenschaften viskoelastischer Strukturen, nämlich Nichtlinearität und Hysterese. Bereits die "Anfangsradien" bei dem Ausgangsdruck von 5 mm Hg unterscheiden sich deutlich, wobei der Radius bei SHR kleiner ist als bei NCR. Dies gilt auch für den gesamten Druckbereich bis 180 mm Hg. Der Unterschied beträgt für die Außenradien 130 bis $140\mu\text{m}$, was etwa 16%, bezogen auf die NCR-Werte, entspricht. Abb. 5 zeigt für je 5 Bauchaoarten von NCR und SHR die Druck-Außenradius-Beziehungen unter Papaverin, wobei von den stabilen Hysteresisschleifen jeweils der absteigende Ast dargestellt ist.

Auch hier bleibt bei der Druckänderung der Abstand der Außenradien beider Kollektive im Mittel etwa gleich. Im ganzen Druckbereich oberhalb 60 mm Hg sind die Außenradien der SHR um 8-16 %, durchschnittlich um etwa 12% kleiner als diejenigen der NCR. - Es sei noch erwähnt, daß die Vergiftung der Gefäßmuskulatur mit KCN keinerlei Änderung des quasistatischen Verhaltens im Vergleich zu Papaverin bewirkte.

Die unter Noradrenalin aufgenommenen Druck-Radius-Kurven ergeben, für NCR und SHR in praktisch gleicher Weise, kleinere Radien im Vergleich zu Papaverin. Diese Verkleinerung beträgt auf der Druckstufe 5 mm Hg etwa $40\text{ }\mu\text{m}$, auf der Druckstufe 90 mm Hg $60\text{--}65\text{ }\mu\text{m}$, auf der Druckstufe 180 mm Hg $50\text{--}60\text{ }\mu\text{m}$. Daß das Verhalten gegenüber Noradrenalin bei NCR und SHR etwa gleich ist, entspricht grundsätzlich den in der Literatur zu findenden Angaben (Hallbäck et al. (1970), Holloway u.Bohr(1973)).

Nun sei auf die Untersuchung des dynamisch-elastischen Verhaltens der abdominalen Aorta von NCR und SHR eingegangen. Wie schon eingangs erwähnt und begründet, bezog sich das Hauptinteresse auf den Zustand bei Papaverineinwirkung. Da der tangentielle Elastizitätsmodul E_t im wesentlichen von der Frequenz der periodischen Volumschwankungen und von der tangentialen Wandspannung abhängt, ist es sinnvoll, den Elastizitätsmodul entweder für einen bestimmten Frequenzbereich in Abhängigkeit von der Wandspannung oder für einen bestimmten Wandspannungsbereich in Abhängigkeit von der Frequenz darzustellen. In Abb. 6-9 sind die E_t -Werte für verschiedene Wandspannungsbereiche angegeben ($1\text{--}4$, $4\text{--}6$, $6\text{--}8$, $8\text{--}11 \cdot 10^5 \text{ dyn/cm}^2$) und in Abhängigkeit von der Frequenz dargestellt. Hierbei ist der komplexe tangentielle Elastizitätsmodul in seinen Realteil, den dynamischen Elastizitätsmodul E_d , und in seinen Imaginärteil, den Verlustmodul $\omega\eta_w$, zerlegt (s. Theorie). Wie man aus den Abbildungen erkennen kann, hängt der dynamische Elastizitätsmodul sowohl bei NCR als auch bei SHR nur in geringem Ausmaß von der Frequenz ab; lediglich ab etwa 5 Hz ist ein leichter Anstieg zu beobachten. In allen Fällen sind die dynamischen Moduln, bezogen auf die gleiche Wandspannung, bei SHR signifikant kleiner als bei NCR. Für den Wandspannungsbereich von $1\text{--}4 \cdot 10^5 \text{ dyn/cm}^2$ der Abb. 6 ergeben sich folgende Vergleichswerte: für SHR liegt E_d im Mittel um $4 \cdot 10^5$

dyn/cm², für NCR bei $7 \cdot 10^5$ dyn/cm². In Abb. 7 liegen bei einem Wandspannungsbereich $4-6 \cdot 10^5$ dyn/cm² die E_d -Werte für SHR bei $7 \cdot 10^5$ dyn/cm², für NCR bei $12 \cdot 10^5$ dyn/cm². Die E_d -Werte von Abb. 8 lauten bei einem Wandspannungsbereich $6-8 \cdot 10^5$ dyn/cm² für SHR $10 \cdot 10^5$ dyn/cm², für NCR $14 \cdot 10^5$ dyn/cm². Schließlich betragen in Abb. 9 bei einem Wandspannungsbereich $8-11 \cdot 10^5$ dyn/cm² die E_d -Werte für SHR $13 \cdot 10^5$ dyn/cm², für NCR $22 \cdot 10^5$ dyn/cm². Im Gegensatz zum dynamischen Modul steigt der Verlustmodul mit der Frequenz deutlich an. Ein signifikanter Unterschied zwischen SHR und NCR läßt sich hier nicht feststellen; nur in dem Frequenzbereich über 5 Hz finden sich bei NCR etwas größere Werte als bei SHR. Dies gilt für alle genannten Wandspannungsbereiche.

Die zweite Möglichkeit der Darstellung des dynamisch-elastischen Verhaltens der Bauchaorten zeigt Abb. 10. Sie gibt den Betrag des tangentialen Elastizitätsmoduls in Abhängigkeit von der tangentialen Wandspannung ζ_t über einen Frequenzbereich von 0,03-12 Hz wieder. Wiederum ist es deutlich, daß der Elastizitätsmodul von NCR im gesamten Wandspannungsbereich unter Papaverineinwirkung größer ist als derjenige von SHR. Der Zusammenhang zwischen dem tangentialen E-Modul und der tangentialen Wandspannung wird durch die eingezeichneten Regressionsgeraden verdeutlicht. Die Gleichungen lauten

$$\text{für NCR: } E_t = 2,16 \cdot 10^5 + 2,20 \cdot \zeta_t$$

$$\text{für SHR: } E_t = 2,49 \cdot 10^5 + 1,15 \cdot \zeta_t$$

Um festzustellen, ob eine Abhängigkeit des Phasenwinkels zwischen den Druck- und Volumenschwankungen vom jeweiligen Druckniveau besteht, wurde an den Bauchaorten einiger normotoner Ratten noch eine gesonderte Untersuchung durchgeführt. Bei Mitteldruckstufen von 50, 75, 100, 125 und 150 mm Hg und einer festeingestellten Frequenz von $11,35 \text{ Hz} \pm 0,088 \text{ Hz}$ wurden die Druck- und Volumenschwankungen aufgezeichnet. Bei dieser Frequenz ergab sich ein Phasenwinkel, der unabhängig von dem jeweiligen Mitteldruckniveau $12,09^\circ \pm 0,66^\circ$ betrug.

5. Diskussion

In der Besprechung des quasistatischen Verhaltens der Bauch-aorta von SHR und NCR sollen drei Punkte Beachtung finden. Einmal ist die Wanddicke bei SHR nur geringfügig größer als bei NCR. Weiterhin ist die Reaktion der Aortenmuskulatur der zwei Gruppen auf Noradrenalin in vitro weitgehend gleich. Aufgrund dieser beiden Tatsachen darf man annehmen, daß sowohl die Masse der glatten Muskulatur als auch deren Kontraktions- und Reaktionsfähigkeit bei SHR gegenüber NCR nicht wesentlich verändert ist. Dies steht in guter Übereinstimmung mit der Arbeit von Busse et al. (1976), zumal die histologische Untersuchung der Aorten ebenfalls keine Veränderung der Muskelschicht der Tunica media von SHR aufgedeckt hat. In der Literatur finden sich vielfach ähnliche Daten, aber auch widersprechende Angaben. Sie sollen im folgenden kurz beschrieben werden.

Die Reaktion der Aortenmuskulatur auf Noradrenalin von SHR und NCR wurde von einigen Autoren untersucht. Hallbäck et al. (1970) berichteten über eine nicht signifikant unterschiedliche Reaktion helikaler Aortenstreifen von SHR und NCR auf Noradrenalin. Holloway und Bohr (1973) verwendeten Adrenalin und fanden vergleichbare Werte an Femoralarterienstreifen von SHR und NCR. Im Gegensatz dazu steht die Arbeit von Field et al. (1972), die die kontraktile Antwort der Aortenstreifen auf Noradrenalin an SHR und experimentell hypertonen Ratten untersuchten. Sie fanden, daß die Aortenstreifen der hypertonen Ratten eine höhere isometrische Spannung entwickeln als die der normotonen Ratten, und vermuteten, daß eine veränderte Zellmembran für die erhöhte Empfindlichkeit für Noradrenalin verantwortlich sei. Eine plausible Interpretation dieser gegensätzlichen Befunde bietet die differenzierte Untersuchung von Grollmann und Krishnamurty (1973), die den Unterschied zwischen akut und chronisch hypertonen Ratten in der Reaktion auf Noradrenalin beschreibt. Dabei wurde, im Gegensatz zur akut hypertonen Ratte, bei der chronisch hypertonen Ratte keine gesteigerte Reaktivität gefunden. Da die Hypertonie der SHR als chronisch anzusehen ist, wäre hiernach eine Erklärung für ihre nicht veränderte Empfindlichkeit gegenüber Noradrenalin gegeben.

Zur Diskussion des Verhaltens der Aorta abdominalis in situ bei Auftropfung von Noradrenalin können zwei Gesichtspunkte

herangezogen werden. Die schwache Kontraktion, die bei einer Konzentration von $2 \cdot 10^{-2}$ g/l hervorgerufen wird, könnte ein Hinweis sein auf einen durch das Operationstrauma stark erhöhten Katecholaminspiegel, der die Aorta abdominalis bereits stark kontrahiert hält. Da ferner die durch Noradrenalin induzierte Vasokonstriktion eine pH-abhängige Reaktion darstellt, ist es verständlich, daß mit der viel stärker konzentrierten Lösung, in der ein pH von 3 herrschte, keine Vasokonstriktion mehr auszulösen war (Wende und Peiper (1970)).

Daß in vivo et in situ nach Eröffnung der Bauchhöhle die Außenradien von SHR und NCR mit 520 bzw. 530 μ m etwa übereinstimmen und wesentlich kleiner als in vitro unter Papaverin (etwa 800 bzw. über 900 μ m, Abb. 4 und 5) waren, spricht ebenfalls für einen sehr starken Tonus der Muscularis in vivo. Es ist bemerkenswert, daß die in vitro ohne Papaverin untersuchten Aorten unter Noradrenalin niemals so kleine Außendurchmesser erreichten, wie sie in vivo beobachtet wurden. Eine Erklärung hierfür steht aus.

Während übereinstimmend von mehreren Autoren (siehe Hazama et al. (1974), Coshima et al. (1975)) sichtbare pathologische Veränderungen bei kleinen Arterien und Arteriolen von SHR und DOCA-Ratten beschrieben werden, finden sich über die Veränderungen und die Wandstärken der Aorta keine einheitlichen Aussagen bei den verschiedenen Autoren. Wellens et al. (1974) berichten über eine 50 %ige Verdickung der Media im Aortenbogen von SHR gegenüber NCR; Jones und Hart (1975) sprechen von einer "Hypertrophie der Aorta" bei DOCA-Ratten (6-8 wöchige DOCA-Behandlung); sie fanden ein um 50% gesteigertes Gewicht-Längen-Verhältnis des Gefäßes neben einem signifikant erhöhten Ionenumsatz und veränderter Elektrolyt- und Wasserverteilung in der glatten Muskelzelle. Ooshima et al. (1975, s.o.) schreiben über DOCA-Ratten nach 6 Wochen Behandlung, daß an den größeren Gefäßen einschließlich Aorta keine pathologische Veränderung außer einer leichten Verdickung der Gefäßwand zu beobachten sei. Die hier vorgelegten Ergebnisse der histologischen Untersuchung und der Wanddickenvergleich (es zeigte sich bei SHR eine im Mittel nur ganz leicht verdickte Gefäßwand gegenüber NCR) stimmen hiermit gut überein. Wie auch bei den Untersuchungen von Busse et al. (1976) an der

Rattenschwanzarterie fand sich weder eine Verdickung der Media noch eine Hypertrophie der Muskulatur.

Was den dritten Punkt, das quasistatische Verhalten der Bauchaoarten unter Papaverin betrifft, kann man annehmen, daß bei maximaler Erschlaffung der Gefäßmuskulatur der Gefäßradius bei jedem vorgegebenen Druck hauptsächlich von den elastischen, nichtmuskulären Anteilen der Aortenwand abhängt. Aus dem Unterschied in den Druck-Radius-Kurven (Abb. 4, 5), der sich für SHR ergibt, kann man folgern, daß im Verlaufe der Ausbildung einer Hypertonie die Struktur der nichtmuskulären elastischen Elemente in der Weise verändert wurde, daß durch Verkleinerung der Ausgangslängen eine Verminderung des Radius und der tangentialen Wandspannung resultiert. Auch dieser Befund stimmt im wesentlichen mit den Ergebnissen überein, die an den Schwanzarterien von SHR und NCR gewonnen wurden.

Nun sollen noch die Befunde über den Elastizitätsmodul unter dynamischen Bedingungen diskutiert werden. Der Realteil E_d des tangentialen Elastizitätsmoduls ändert sich im Frequenzbereich 0,03 - 20 Hz nur wenig, was für alle untersuchten Wandspannungsbereiche gilt. Die E_d -Werte der Rattenschwanzarterien lassen sich hiermit sehr gut vergleichen; nur lagen deren Werte bei SHR wie NCR etwa um $2 \cdot 10^5 \text{ dyn/cm}^2$ höher als an der Bauchaoorta. Frühere Untersuchungen bestätigen im Prinzip diese Befunde; laut Bergel (1961) zeigt E_d von großen und mittelkalibrigen Arterien keine grundlegende Änderung im Frequenzbereich 2-20 Hz. Ebenso fand Gow (1972) in seinen Versuchen an mittelgroßen Arterien für E_d eine sehr geringe Zunahme von 0 Hz auf 0,5 bis 4 Hz, und dann eine Konstanz bis 20 Hz.

Der Verlustmodul $\omega\eta_w$ zeigt den beschriebenen deutlichen Anstieg mit der Frequenz, wobei wahrscheinlich gemacht werden konnte, daß der Phasenwinkel φ durch das Mitteldruckniveau nicht beeinflußt wird. Dieses Verhalten wurde ebenfalls an Präparaten der Rattenschwanzarterien von Busse et al. (1976) sowie an mittleren und großen Arterien von Bergel (1961) demonstriert. Die lineare Abhängigkeit des tangentialen Elastizitätsmoduls von der tangentialen Wandspannung bei NCR wurde bereits von Bauer und Pasch (1971) beschrieben und diskutiert; sie wurde

bestätigt durch die Ergebnisse von Busse et al. (1976) an den Rattenschwanzarterien. An den Bauchaorten lassen sich in dieser Art der Darstellung ebenfalls sehr gut Parallelen ziehen, die die Ergebnisse an den Rattenschwanzarterien unterstützen. Zum jetzigen Zeitpunkt läßt sich noch keine befriedigende Erklärung formulieren für die Tatsache, daß E_t für SHR (auf jeweils gleiche Wandspannungsbereiche bezogen) signifikant kleiner ist als bei NCR. Man kann sich fragen, ob der Grad der Erschlaffung durch Papaverin an der Aortenmuskulatur von SHR weniger ausgeprägt ist als bei NCR. Es gilt als gesichert, daß Papaverin die Phosphodiesterase hemmt und auf diese Weise eine Akkumulation von zyklischem AMP in der glatten Muskelzelle induziert. Dieses bindet Ca^{++} an der Membran und führt damit zu einer verminderten Erregbarkeit der Membran und Abschwächung der elektromechanischen Kopplung. Ramanathan und Shibata (1974) fanden bei SHR eine erniedrigte Aktivität der Adenylcyclase und Phosphodiesterase gegenüber NCR und einen veränderten Stoffwechsel für zyklisches AMP. Es könnte daher vielleicht angenommen werden, daß die Wirksamkeit des Papaverins bei SHR vermindert und so der Tonus der Muscularis nicht ganz aufgehoben sei. Diese Annahme könnte als Erklärung für den kleineren Radius und den verminderten Elastizitätsmodul bei SHR herangezogen werden. Doch dürfte sich eine solche Annahme verbieten, weil die Vergiftung der Muscularis mit KCN im Anschluß an die Papaverinwirkung sowohl bei NCR als auch bei SHR keinerlei Änderung des Radius und des elastischen Verhaltens ergab. Somit bleibt nur die bereits diskutierte Vorstellung, daß bei SHR die elastischen nichtmuskulären Wandelemente der Bauchaorta dergestalt verändert sind, daß kleinere Ausgangslängen und kleinere Elastizitätsmoduln auftreten. Entstehungsursachen und Beschaffenheit dieser Veränderungen müssen durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

6. Zusammenfassung

In Fortsetzung früherer vergleichender Studien über das elastische Verhalten der Schwanzarterien normotoner Kontroll-Ratten (NCR) und spontan hypertoner Ratten (SHR) (Busse et al. (1976)), wurde in der vorliegenden Arbeit an exzidierten Segmenten der abdominalen Aorta von NCR und SHR die quasistatische Druck-Radius-Beziehung untersucht und der tangentielle Elastizitätsmodul E_t bestimmt. Die Berechnung von E_t erfolgte aus experimentell gewonnenen dynamischen Druck-Volumen-Beziehungen bei verschiedenen mittleren Wandspannungen und im Frequenzbereich 0,03 bis 20 Hz. Der Tonus der glatten Wandmuskulatur war durch Papaverin ausgeschaltet.

Die quasistatisch im Druckbereich von 5 bis 180 mm Hg unter Papaverin gemessenen Außenradien der Aortensegmente waren, bezogen auf jeweils übereinstimmenden Druck, bei SHR um 9 bis 18 %, im Mittel um etwa 12% kleiner als bei NCR. Das vor der Papaveringabe geprüfte Kontraktionsverhalten gegenüber Noradrenalin war bei den beiden Gruppen nahezu gleich. Es wird gefolgert, daß bei den SHR eine Alteration der nichtmuskulären elastischen Wandelemente, dagegen keine wesentliche Änderung des glatten Gefäßmuskels vorhanden ist.

Die unter dynamischen Bedingungen bestimmten E_t -Werte, die erwartungsgemäß mit steigender mittlerer Wandspannung zunahmen, waren bei SHR signifikant kleiner als bei NCR. Dies steht in Übereinstimmung mit den früher an Schwanzarterien von NCR und SHR erhobenen Befunden. Der Realteil von E_t ("dynamischer Modul" E_d) änderte sich nur wenig mit steigender Frequenz, während der Imaginärteil von E_t ("Verlustmodul" $\omega\eta_w$) mit steigender Frequenz größer wurde. Der Unterschied der E_t -Werte von NCR und SHR ist hauptsächlich durch die E_d -Werte bedingt.

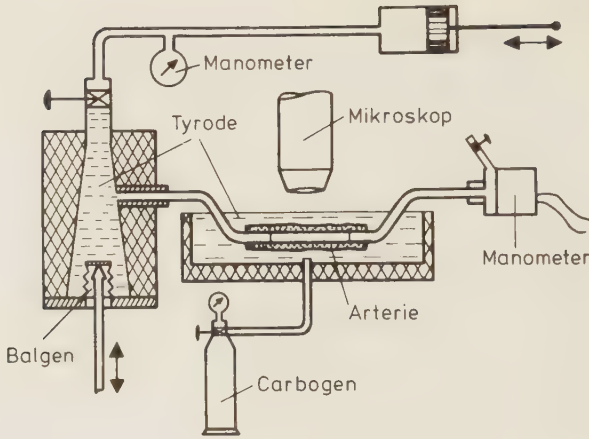


Abb.1 Schematische Wiedergabe der Versuchsanordnung.

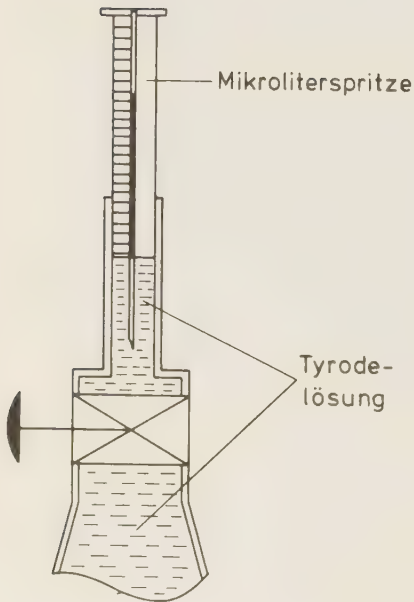


Abb.2 Versuchsanordnung zur Eichung und Bestimmung des Hubvolumens in Volumeneinheiten.

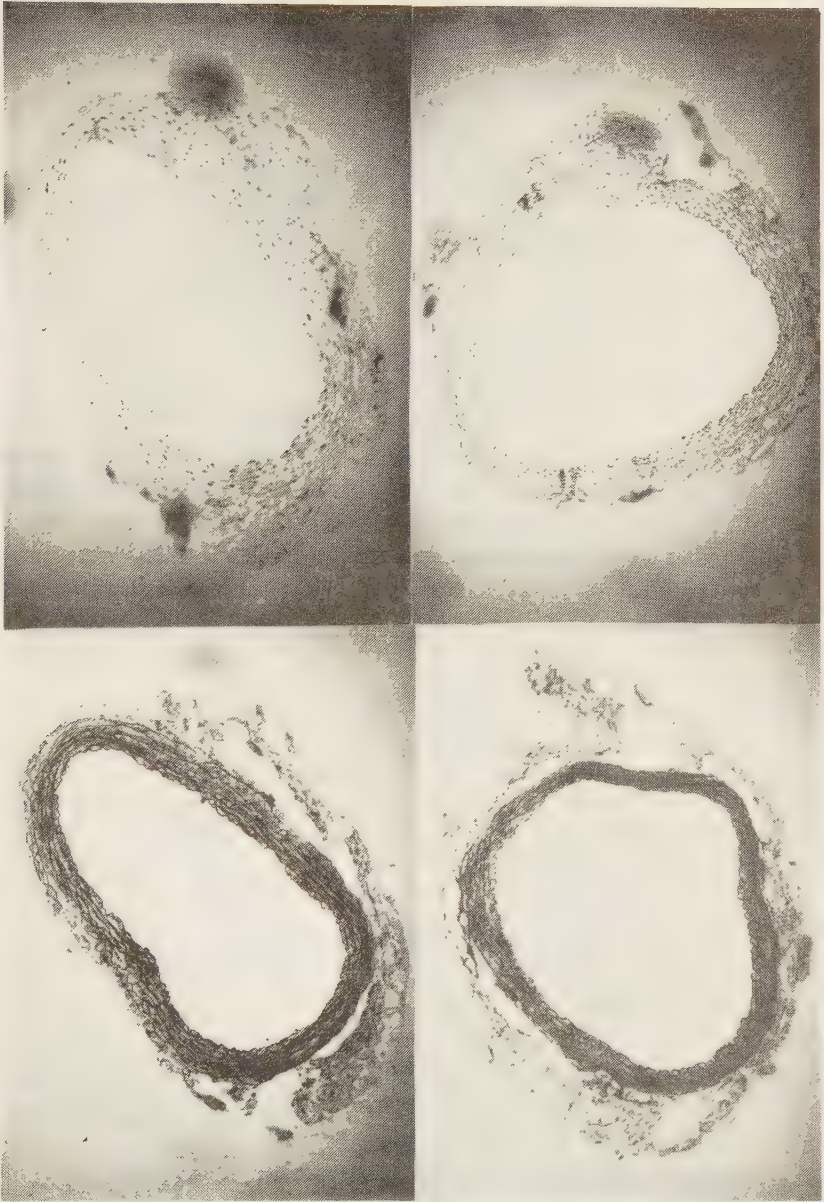


Abb.3 Histologische Aufarbeitung von Bauchtaortensegmenten spontan hypertoner und normotoner Ratten. Links: SHR, rechts: NCR. Oben: H.-E.-Färbung, unten: Elasticafärbung.

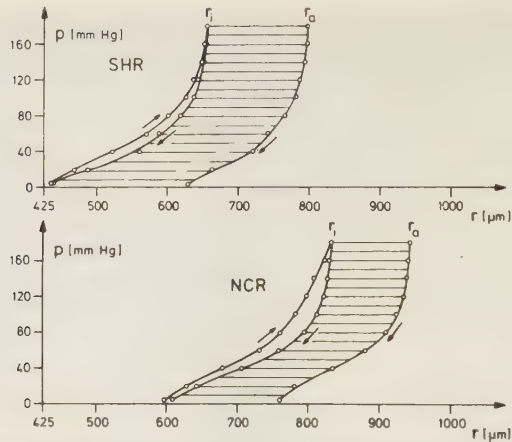


Abb.4 Quasistatische Druck-Radius-Beziehung je einer Bauchorta von SHR und NCR, die auf die in-situ-Länge vorgedehnt war. Stabile Hystereseschleifen von r_i (Innenradius) unter Papaverineinwirkung. Oben: SHR, unten: NCR. p transmuraler Druck, r_a Außenradius. Die Straffur verdeutlicht die Wanddicke.

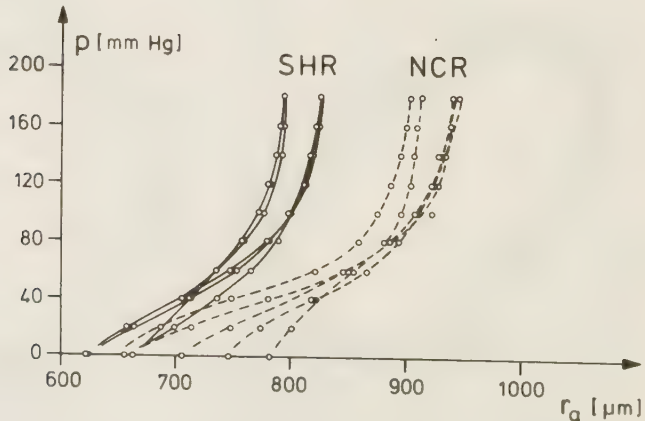


Abb.5 Quasistatische Druck-Außenradius-Beziehungen der Bauch-aorten von je 5 SHR und NCR unter Papaverin. Dargestellt sind nur die absteigenden Äste stabiler Hystereseschleifen. Durchgezogene Kurven: SHR, gestrichelte Kurven: NCR.

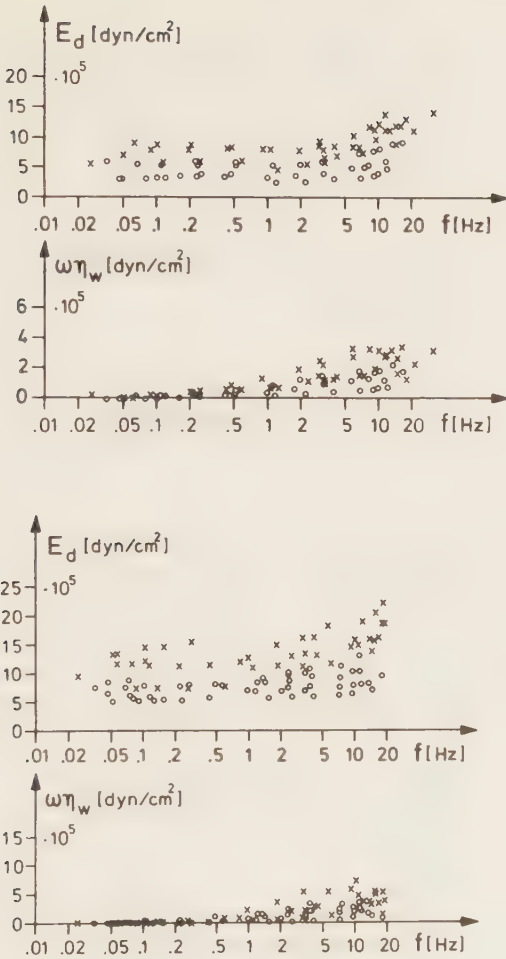


Abb.6 und 7 Darstellung des dynamischen Elastizitätsmoduls E_d (jeweils oben) und des Verlustmoduls $\omega\eta_w$ (jeweils unten) in Abhängigkeit von der Frequenz. Bauch-aorten unter Papaverineinwirkung. Wandspannungsbereiche $1-4 \times 10^5$ dyn/cm² (Abb.6, oberes Bild) und $4-6 \times 10^5$ dyn/cm² (Abb.7, unteres Bild). Kreuze: NCR, Kreise: SHR.

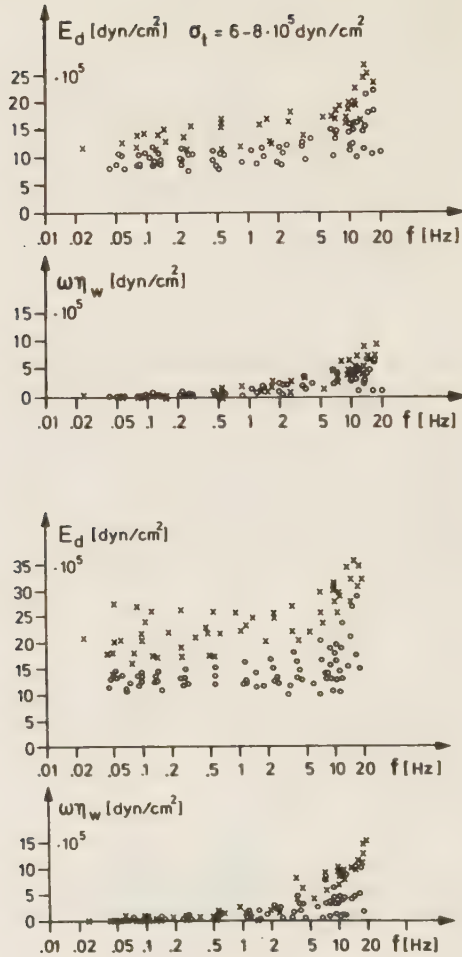


Abb.8 und 9 Darstellung wie in Abb.6 und 7. Wandspannungsbereiche $6-8 \times 10^5 \text{ dyn/cm}^2$ (Abb.8, oberes Bild) und $8-11 \times 10^5 \text{ dyn/cm}^2$ (Abb.9, unteres Bild).

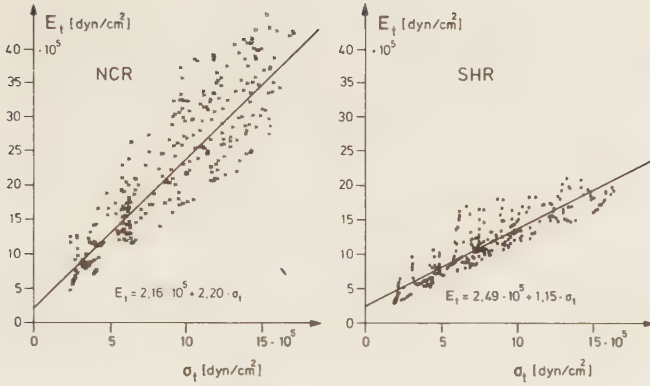


Abb.10 Darstellung des Betrags des tangentialen Elastizitätsmoduls E_t in Abhängigkeit von der Wandspannung σ_t für einen Frequenzbereich von 0,03-12 Hz. Bauchorten unter Papaverinwirkung. Links (Kreuze): NCR, rechts (Kreise): SHR. Die Regressionsgeraden sind eingezeichnet und ihre Gleichungen angegeben.

8. Literatur

- Bauer, R.D., Pasch, Th.: The quasistatic and dynamic circumferential elastic modulus of the rat tail artery studied at various wall stresses and tones of the vascular smooth muscle.
Pflügers Arch. 330, 335-346 (1971)
- Bergel, D.H.: The dynamic elastic properties of the arterial wall.
J.Physiol.(Lond.) 156, 458-469 (1961)
- Busse, R., Bauer, R.D., Summa, Y., Körner, H., Pasch, Th.: Comparison of the visco-elastic properties of the tail artery in spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Pflügers Arch. 364, 175-181 (1976)
- Field, F.P., Janis, R.A., Triggle, D.J.: Aortic reactivity of rats with genetic and experimental renal hypertension.
Can.J.Physiol.Pharmacol. 50, 1072-1079 (1972)
- Frank, O.: Die Analyse endlicher Dehnungen und die Elastizität des Kautschuks.
Ann.Physik 21, 602-608 (1906)
- Frank, O.: Die Elastizität der Blutgefäße.
Z.Biol. 71, 255-272 (1920)
- Gow, B.S.: The influence of vascular smooth muscle on the visco-elastic properties of blood vessels. In: Cardiovascular fluid dynamics, Vol.2 (D.H. Bergel, ed.) pp. 65-110.
London-New York: Academic Press 1972
- Grollmann, A., Krishnamurty, V.S.R.: Contractile response of the aorta of the normotensive and acute and chronic hypertensive rat.
Arch.intern.Pharmacodyn.Ther., 203, 376-387 (1973)
- Hallbäck, M., Lundgren, Y., Weiss, L.: Reactivity to noradrenaline of aortic strips and portal veins from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Acta physiol.scand. 81, 176-181 (1971)
- Hardung, V.: Über eine Methode zur Messung der dynamischen Elastizität und Viskosität kautschukartiger Körper, insbesondere von Blutgefäßen, und anderen elastischen Gewebeteilen. Helv.physiol.pharmacol.Acta 10, 482-498 (1952)

- Hazama, F., Ooshima, A., Tanaka, T., Tomimoto, K., Okamoto, K.:
Vascular lesions in the various substrains of
spontaneously hypertensive rats and the effects of
chronic salt ingestion.
Jap.Circulat. 39, 7-22 (1974)
- Holloway, E.T., Bohr, D.F.: Reactivity of vascular smooth muscle
in hypertensive rats.
Circulat.Res. 23, 678-685 (1973)
- Jones, A.W., Hart, R.G.: Altered ion transport in aortic smooth
muscle during deoxycorticosterone acetate hypertension of
the rat.
Circulat.Res. 37, 333-341 (1975)
- Ooshima, A., Fuller, G., Cardinale, G., Spector, S., Udenfriend, S.:
Collagen biosynthesis in the blood vessels of brain and
other tissues of the hypertensive rat.
Science 190, 898-900 (1975)
- Ramanathan, S., Shibata, S.: Cyclic AMP blood vessels of
spontaneously hypertensive rats.
Blood Vessels 11, 312-318 (1974)
- Ranke, O.F.: Die Dämpfung der Pulswelle und die innere Reibung
der Arterienwand.
Z.Biol. 95, 179-204 (1934)
- Wellens, D., Verheyen, A., Borgers, M.: Blood pressure regulation
in spontaneously hypertensive rats.
Experientia 31, 810-811 (1974)
- Wende, W., Peiper, U.: Wirkung der extracellulären Wasserstoff-
ionenkonzentration auf die adrenerge Aktivierung des Ge-
fäßmuskels.
Pflügers Arch. 314, 14-26 (1970)
- Wetterer, E., Kenner, Th.: Grundlagen der Dynamik des Arterien-
pulses.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968

Lebenslauf

Name: Försterling, Gunther Peter

Geboren: 17. November 1950 in Nürnberg

Wohnort: 8520 Erlangen, Am Europakanal 1

Eltern: Försterling, Hans, und Hermine, geb. Jung

Beruf des Vaters: Diplom-Physiker

Schulbesuch: Rückertschule Erlangen
September 1957 bis Juli 1961
Ohm-Gymnasium Erlangen
September 1961 bis Juni 1970

Abitur: 20. Juni 1970

Studium: Julius-Maximilians-Universität
Würzburg; 1971-1974
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg; 1974-1977

Ärztliche Prüfung: 4. August 1977

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197